
トピックス

酸化ストレスと歯周病

玉木 直文, 伊藤 博夫

キーワード: 酸化ストレス, 抗酸化力, 歯周病

Oxidative Stress and Periodontitis

Naofumi TAMAKI, Hiro-O ITO

Abstract : Periodontitis is a term used to describe a chronic inflammatory disease, caused by subgingival plaque biofilm, that leads to the loss of tissues supporting the root surfaces and adjacent alveolar bone, which ultimately results in tooth loss. It is believed that while the primary etiological agent is specific, a majority of periodontal tissue destruction is caused by an inappropriate host response to those microorganisms and their products. More specifically, a loss of homeostatic balance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defense systems, which protect and repair vital tissues, cells, and molecular components, are believed to be responsible. A paradigm shift in our understanding of the importance of ROS and antioxidant power to human biology over the last decade came from the realization of vital and ubiquitous transcription factors. ROS are products of normal cellular metabolism; however, excessive products of ROS oxidize proteins, lipids, and DNA, resulting in tissue damage. Studies have shown that systemic increases in ROS are involved in the pathogenesis of periodontitis. When periodontitis develops, ROS produced in the periodontal lesion diffuse into the blood stream, resulting in the oxidation of circulating oxidative stress. For instance, previous animal studies in a rat periodontal model suggested that experimental periodontitis induced oxidative damage by increasing circulating oxidative stress. In addition, a positive association has been shown to exist between oxidative status and clinical attachment level in the maintenance phase of chronic periodontitis patients. These results suggest that high oxidative status in plasma could have affected the rate of progression of periodontal disease in the past. Furthermore, patients with chronic periodontitis showed higher levels of circulating oxidized low-density lipoproteins, C-reactive proteins, and oxidative stress than healthy subjects. Non-surgical periodontal treatment was effective in improving periodontal health and decreasing oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein, which were positively associated with a reduction in circulating oxidative stress. In patients with chronic periodontitis, a reduction in periodontal inflammation by non-surgical periodontal treatment might be beneficial in preventing systemic disease by decreasing circulating oxidative stress. Furthermore, increased serum levels of ROS following periodontitis may influence the rate of progression of systemic diseases. Hepatocellular carcinoma patients with chronic periodontitis had a higher circulating ROS level and progression of cancer than patients without periodontitis. Therefore, increased ROS levels following periodontitis may be detrimental to hepatic health.

I. 酸化ストレスについて

ストレスとは、物体が刺激を受けた時に内部にゆがみが生じるということを意味する物理学用語である。この概念を生体反応に適用し、刺激によって生体の恒常性を乱す反応のことをストレスと呼ぶようになった。そのストレスを引き起こす要因がストレッサーであり、活性酸素種やフリーラジカルがストレッサーとなって酸化状態になることを酸化ストレスと呼んでいる。最近では、この酸化ストレスという言葉は、活性酸素種という言葉とともに一般的になりつつあるが、まだまだメンタル的なストレスと混同されていることが多いようである。

酸化ストレスとは、活性酸素種・フリーラジカルの酸化損傷力と抗酸化システム（抗酸化物質、抗酸化酵素）のバランスによって成り立っている。酸化ストレスが高いとは、生体内において活性酸素（フリーラジカル）による酸化作用と、抗酸化物質・抗酸化酵素の抗酸化（還元）作用とのバランスが崩れ、酸化反応が亢進する状況のことを示す。酸化／還元は電子の受渡しによって定義することができるが、酸化とは電子を放出する反応であり、還元とは電子を受け取る反応のことである。本来、活性酸素種はエネルギー生産、細菌等の侵入異物への攻撃、不要な細胞の処理、細胞情報伝達などに際して生産される有用なものであるが、生体内の抗酸化システムで捕捉しきれない余剰な活性酸素種が生じた場合は、生体の構造や機能を担っているタンパク質、脂質や酵素、遺伝情報を担うDNAを酸化することで損傷を与え、生体の構造や機能を乱すことが知られている。このことが病気を引き起こし、老化が早まり、癌や生活習慣病になりやすくなる可能性も示唆されている¹⁾。またこれらの生活習慣病になることで酸化ストレスが増幅されるという悪循環が起き、さらに疾病や老化が進行することとなる。

II. 活性酸素種とフリーラジカル

ヒトは呼吸をすることで酸素を取り入れ、効率よくミトコンドリアでエネルギーを獲得している。この過程において、数パーセントの割合で還元反応により反応性の高い物質が産生されるが、これがいわゆる活性酸素種と呼ばれるものである。一般的に不安定で寿命が短く、反応性に富む酸素分子種のことである。狭義には、一重項酸素 ($^1\text{O}_2$)、スーパーオキシド ($\text{O}_2^{\cdot-}$)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシラジカル ($\text{HO}\cdot$) のことが活性酸素種と呼ばれている。これら活性酸素種の生体に対する作用の中で最も為害性強いのが細胞膜の酸化作用である。この反応は連鎖的に続き、細胞に障害を与える。これによって、様々な病態が引き起こされていると考えられている²⁾。

フリーラジカルとは、一つあるいはそれ以上の不対電子を有する原子または分子と定義されている。代表的なものとして、2つの不対電子を有する酸素 (O_2) や1つの水素原子 ($\text{H}\cdot$)、一酸化窒素 ($\text{NO}\cdot$) などがある。フリー



図1 活性酸素種とフリーラジカル
スーパーオキシド及びヒドロキシラジカルは、活性酸素種でありフリーラジカルでもある。

ラジカルであり活性酸素種でもある物質もある（図1）。
主要な活性酸素種の特徴を以下にまとめる。

1. スーパーオキシド ($\text{O}_2^{\cdot-}$)

スーパーオキシドは、酸素が1電子還元されて片側に不対電子を有するフリーラジカルでもある。消失時間は $1\ \mu\text{M}$, $\text{pH}\ 7.0$ で $5\ \text{s}$ ³⁾ と言われている。ミトコンドリアや白血球から産生されるが、生体に対する酸化力はそれほど強くなく、現在のところ直接的に障害を及ぼすことは確認されていない。スカベンジャーとしてスーパーオキシドジスミューターゼがあるが、これはスーパーオキシドを不均化させて過酸化水素と酸素に変換する酵素である。細胞質やミトコンドリア内に存在していて、銅や亜鉛などの金属を含む酵素である。この酵素の発見が、フリーラジカルの生物医学研究の始まりとも言われている。

2. ヒドロキシラジカル ($\text{HO}\cdot$)

1電子が還元されて片側に不対電子を有するもので、フリーラジカルの性質も持っている。消失時間は $1\ \mu\text{M}$, $\text{pH}\ 7.0$ で $0.0002\ \text{s}$ ³⁾ と短い、非常に強い酸化力を持っている。酵素タンパク質や細胞骨格タンパク質、脂質、糖質や核酸などと非特異的に反応する。生体内で消去する抗酸化酵素が存在しないことから、細胞障害を引き起こし、様々な疾患との関連性が指摘されている¹⁾。

3. 過酸化水素 (H_2O_2)

スーパーオキシドがさらに1電子還元されて生成する過酸化水素は、フリーラジカルの性質を有さない。分子生物学領域で酸化ストレスとして実験的にも多用されている活性酸素である。他のものと違い生体内においても安定で、抗酸化酵素のカタラーゼやペルオキシダーゼによる反応以外は消滅しない⁴⁾。酸化力は弱い、酸素原子同士が結合した状態であり、鉄イオンや銅イオンなどの生体内金属と反応して強い酸化力を持つヒドロキシラジカルを生成する。また細胞膜を通過し、脂肪酸やDNAを酸化損傷する。代表的なスカベンジャーとして、

カタラーゼが知られている。過酸化水素を不均化させて、酸素と水に変換するヘムタンパクの酵素である。

4. 一重項酸素 ($^1\text{O}_2$)

酸素が光などの外部エネルギーを吸収して励起状態になり、不対電子がスピンの向きを変えて生成される。自発的に消去する場合は、水溶液中での消失時間は $0.000004 \text{ s}^{5)}$ であるが、非極性の溶媒中では寿命が長くなり、生体膜などの疎水環境下でも同様である³⁾。また、片側の電子がもう片側の軌道に入り込み、片側の軌道が空の状態になっていることから、ヒドロキシラジカルと同様に反応性は強く、ヒスチジンなどのアミノ酸、リン脂質、多糖類や核酸などともよく反応する⁶⁾。また、紫外線によって皮膚下組織に発生しやすい活性酸素としても知られている⁶⁾。

Ⅲ. 活性酸素種と歯周病

歯周病は歯肉からの出血、歯周ポケット形成、歯槽骨吸収に特徴づけられる慢性炎症であり、歯の喪失につながる⁷⁾。歯垢中の口腔細菌の病原性が歯周病を引き起こし、進行させることが知られている⁸⁾。しかしながら、宿主側の細菌病原因子に対する過剰な反応もまた、歯周病の進行に大きく寄与していることも知られている⁹⁾。

歯周組織において、歯周病によって活性酸素種の産生が促されるということが知られてきた^{10,12)}。口腔内細菌の病原因子による刺激により、宿主細胞は免疫反応の一つとして、interleukin- 1β や tumor necrosis factor- α などの炎症性サイトカインを放出する¹³⁾。これらサイトカインが炎症部位に好中球を誘導し¹⁴⁾、細菌性のリポポリサッカライドなどの刺激により、エラスターゼ酵素を防御的に産生するとともに活性酸素種も産生する。これによって活性酸素種が細胞外の環境に放出されるが、細菌に特異的に作用する訳ではなく、過剰に産生された活性酸素種は宿主細胞にも障害を及ぼす。

動物実験において、実験的歯周病ラットの歯肉組織において線維芽細胞の DNA 酸化ダメージが増加し、好中球などの過酸化水素産生量の過度な増加が確認された¹⁵⁾。さらに近年の臨床研究においても、歯肉溝浸出液の脂質過酸化の増加と歯周病との関連が示されている¹⁰⁾。歯周病が進行し、歯肉組織の炎症が増悪するとともに活性酸素種の産生が増加し、過剰な活性酸素種が血流中へ拡散する¹⁶⁾。これにより、血流中の酸化ストレスが上昇した状況下において、様々な分子が酸化された状態で循環される。酸化物質を含む血液が届く各臓器においても DNA 酸化が確認され¹⁷⁾、その後も徐々に傷害されていくことが知られている¹⁸⁾。それゆえ、歯周病によって引き起こされた循環性の酸化ストレスの過度な増加は、全身の健康に悪影響を与えると考えられる。

以下では、歯周病と循環性の酸化ストレス、さらにそれによる全身性の酸化ストレスダメージについて、実験

的歯周炎ラットと臨床研究の両方の結果から述べていきたい。さらに、歯周病の治療を行うことで循環性の酸化ストレスや炎症にどのような影響を及ぼすのかについても述べる。

Ⅳ. 実験的歯周病ラット

我々は、ラットの実験的歯周病モデルにおいて、酸化ストレスの変化について研究を行ってきた。初めに、*Escherichia coli* のリポポリサッカライドと *Streptomyces griseus* の酵素を細菌性病原因子としてラット上顎第一大臼歯の歯肉溝に投与することで歯周病を誘導するモデルを用いた¹⁵⁾。このモデルにおいて、歯肉線維芽細胞の interleukin- 1β や tumor necrosis factor- α などの炎症性サイトカインが上昇するとともに、DNA 酸化の指標である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の上昇が認められた。また、歯肉のミトコンドリア中においても 8-OHdG が有意に上昇していた。これにより、歯周病原因子の投与によって歯周組織の酸化ダメージが引き起こされていることが示された。さらに同じモデルにおいて、ラットの肝臓の障害も認められた¹⁹⁾。具体的には、中心静脈近辺の脂肪変性化、炎症性細胞の散在、壊死性肝細胞やクッパー細胞がみられた。歯周病モデルラットの肝組織において、様々な大きさの脂肪滴が確認され、広範囲の壊死エリアも確認された。病理組織的なまとめとしては、non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) に相似していることが認められた。

また、リガチャー（絹糸）によって引き起こされた実験的歯周病ラットモデルにおいて、歯周組織の破壊とともに多核好中球の浸潤、炎症性サイトカインの増加が認められた。さらに歯肉組織中のミトコンドリア 8-OHdG 濃度の上昇に加え、抗酸化酵素であるグルタチオンの減少が認められた²⁰⁾。さらに、血漿中の酸化ストレス度が約 1.4 倍に上昇しており、歯肉の酸化ダメージが血液にも及ぶことが示された²⁰⁾。また、脂質酸化の観点からは、歯周組織と血清中においてリノール酸ヒドロペルオキシドとリジン残基との反応によって生じる新規な脂質—リジン付加体であるヘキサノイルリジンの上昇で確認した²¹⁾。このモデルでは、歯周病群においてのみ大動脈に脂肪滴が発現していた。さらに大動脈の内皮細胞において、ヘキサノイルリジンの発現量の増加が確認された²¹⁾。さらに、Microarray を用いて大動脈の DNA の発現量を分析したところ、293 遺伝子中において酸化ストレスに関連する 4 遺伝子が対照群に比べて 2 倍以上もしくは半分以下の発現量が確認された²²⁾。

V. 患者対象研究

近年、人を対象として血液中の酸化ストレスと歯周状態との関連についての研究が行われるようになってきた。例えば、対照群に比べて慢性歯周病患者群の方が血液中における総抗酸化力²³⁾や、タンパク質酸化の指標

であるカルボニルレベル²⁴⁾が有意に高かったことが言われている。また、血漿中の脂質酸化レベルにおいて、歯周病健常者に比べて歯周病患者の方が有意に高かったことも報告されている²⁵⁾。これらのことは、血流中の酸化ストレスの上昇は、臨床的な歯周病態と関連しているであろうことを示している。しかしながら、横断研究において、静脈血中のDNA酸化ダメージと歯周病の有無との関連はなかったという報告もある²⁶⁾。DNA酸化ダメージは、他のタンパク質や脂質の酸化とメカニズムが違うのかもしれないが、未だ明確には分かっていない。

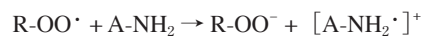
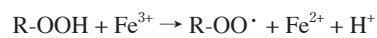
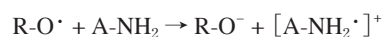
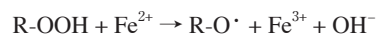
酸化ストレスは、活性酸素種と抗酸化力との不均衡によって引き起こされる。それゆえ、血流中の抗酸化物質の変化についての情報もまた、酸化ストレスと歯周病の研究を行う上で重要である。抗酸化物質濃度については、いくつかの研究が報告されているが、歯周病健常者に比べて歯周病患者では抗酸化力が有意に低かったことが知られている^{24, 26)}。またその一方で、歯周病健常者群と比べても有意な差はなかったとの報告もある¹¹⁾。血液サンプルにおいて、今では様々な方法で抗酸化力や抗酸化物質の濃度を測定することが可能であるので、対象物質によっても歯周病と相関するものとししないものがあると考えられる。実際に血漿を対象とした以前の研究において、スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼやグルタチオンディスムターゼなどの酵素系の抗酸化物質活性は、歯周病群において有意に高かったが、非酵素系の抗酸化物質であるビタミンC、ビタミンEやグルタチオン濃度は対照群の方が有意に高かったという報告がある²⁵⁾。

1. 横断研究

我々もまた、酸化ストレスと歯周病の関連についての研究を行ってきた。まず横断研究として、慢性歯周病と診断され、歯周病メンテナンス期における患者（平均9.5年、最低15本以上の歯を持ち、歯肉出血部位15%未満）を対象に研究を行った²⁷⁾。喫煙、高血圧や糖尿病などの全身疾患もまた酸化ストレスに影響を与えるため、全身的に健康で投薬治療を受けていない患者81名（男性19名・女性62名、平均年齢57.4歳）を対象とした。1歯6点の全残存歯を対象とした歯周精密検査の後、指尖血を約200 µl採取した。遠心によって血漿分離後、測定まで-80℃で保存した。

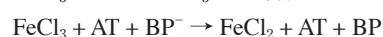
血漿中の酸化ストレスの評価のために、酸化ストレス度 (reactive oxygen metabolites; ROM) と抗酸化力 (biological antioxidant potential; BAP) を Diacon International 社の free radical electric evaluator (FREE) を用いて測定した。ROM は生体内の活性酸素種やフリーラジカルを直接測定するのではなく、それらの酸化作用よりタンパク質、脂質、アミノ酸やDNAなどに生じた血液中のヒドロペルオキシド (ROOH) 濃度を呈色反応で測定し、それによって酸化ストレス度を評価するものである。測定方法として

は、まず血漿20 µl を pH 4.8 の酢酸緩衝液に溶解し、サンプル中の水素イオン濃度を安定させる。また、酸性溶液中において2価鉄 (Fe^{2+}) と3価鉄 (Fe^{3+}) がイオン化し、これら鉄イオンが触媒となってフェントン反応により、酸化の過程で形成されたヒドロペルオキシド群がアルコキシラジカル ($\text{RO}\cdot$) とペルオキシラジカル ($\text{ROO}\cdot$) に分解され、フリーラジカルとなる。これに呈色クロモゲン (N, N ジエチルパラフェニレンジアミン) を加えることで酸化され、フリーラジカルの量に応じて赤紫色のラジカル陽イオン ($[\text{A-NH}_2\cdot]^+$) に変化する特性を持つ。このラジカル陽イオンの濃度は血中にあるヒドロペルオキシドの量を反映し、活性酸素種の影響を受けて生じた活性酸素代謝産物の量に直接比例する。



300 U.CARR 以下を正常とみなし、301～320 U.CARR をボーダーライン、321～340 U.CARR が軽度、341～400 U.CARR が中等度、400～500 U.CARR が強度で501 U.CARR 以上の場合にはかなり強度な酸化ストレス度と判定される。なお、1 U.CARR は0.08 mg / dl H_2O_2 に相当する。

また、BAP は血漿中の抗酸化物質が活性酸素種やフリーラジカルに電子を与え、酸化反応を止める還元能力を測定することで抗酸化力を評価した。三価鉄塩 FeCl_3 は、ある特定のチオシアン酸塩誘導体 (AT) を含む無色の溶液に溶解すると三価鉄イオンの機能で赤く変化するが、血漿 (BP) を添加することで血漿中の抗酸化物質の作用で電子を与えることで二価鉄イオンに還元されて脱色される。この時の色の変化を分光光度計で測定し、一定時間における光度の変化量から抗酸化力を評価する方法である。



その結果、年齢や歯周病臨床指標において男女差はなかったが、血漿中のROMの値は男性 (平均353 U.CARR) よりも女性の方が高く (平均390 U.CARR)、BAPにおいては有意な差は認められなかった²⁷⁾。さらにROMの分布においては、341～400 U.CARRの中等度の群が最も多く (35.8%)、BAPにおいては最適な群が最も多かった (75.3%)。次に、歯周病臨床指標とROM、BAPの相関関係を検討した。ROMにおいて、残存歯数 ($r=0.230$, $p=0.039$)、平均アタッチメントロス ($r=0.281$, $p=0.011$) とアタッチメントロス4 mm以上の部位の割合 ($r=0.236$, $p=0.034$) との相関が認められた。さらに、400 U.CARRで2群に分けた場合、平均アタッチメントレベルとアタッチメントロス4 mm以上の部位の割合において有意な差が認められた。一方、BAPにおいてはどの臨床指標とも相関関係が認められなかった。以上の

ことから、血流中が高い酸化ストレス状態にある場合、歯周病の進行に何らかの影響があった可能性が示唆された。

2. 縦断研究（介入研究）

横断研究により、酸化ストレスと歯槽骨の破壊の程度を反映しているアタッチメントロスとの相関が認められた。しかしながら、この研究からだけでは歯周病の進行において酸化ストレスが原因となっているのか、結果となっているのかが不明であった。もし歯周病によって酸化ストレスが上昇しているのであれば、歯周治療によって歯周病が改善すれば、血流中の酸化ストレスもまた減少するはずである。このことを証明するために、歯周炎患者に対して歯周治療を行った後に、血漿中のROM, C反応性タンパク（CRP）と酸化脂質（oxidized low-density lipoprotein; oxLDL）についての研究を行った^{28, 29)}。対象は、15歯以上の残存歯があり、歯周ポケットデプス及びアタッチメントレベル4 mm以上の部位が4歯以上にある初診患者で、全身疾患を有しない21名（平均年齢45.3歳）とした。歯周治療は非外科的な歯周基本治療とし、ブラッシング指導及びスクレーピング・ルートプレーニングを週に1回、2か月間実施した。歯周精密検査と血液採取は、初診時（ベースライン）、1か月後と2か月後に実施した。血漿中のROM濃度は前述のとおり測定し²⁷⁾、高感度CRP及びoxLDLは、Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（ELISA）法で測定した。今回の抗酸化力の測定には、総抗酸化力の測定のためにOXY吸着テストを用いた。この測定法は、次亜塩素酸の酸化に対抗する血液の抗酸化力を測定する方法である。さらに、ROMとOXY吸着テストといった違うパラメータを同時に評価するために、それぞれの項目を標準化することで評価する酸化ストレス指標（Oxidative Index）を用いた³⁰⁾。この計算法は以下のとおりであるが、ROMとOXY吸着テストのそれぞれで行い、それぞれの標準化係数の差を酸化ストレス指標とした。

$$sv_{var} = (v_{var} - m_{var}) / ds_{var}$$

sv_{var} ：それぞれの値の標準化係数

v_{var} ：元の数値

m_{var} ：各指標の平均値

ds_{var} ：各指標の標準偏差

歯周基本治療の結果、ベースライン時に比べて1か月後のROM, CRP, oxLDLと酸化ストレス指標の値は有意に減少しており、2か月後にはさらなる減少が認められた（図2, 3）。一方、抗酸化力であるOXY吸着の方は経時的に増加していた（図2）。さらに、治療1か月後の歯肉出血部位（%）の変化量と酸化ストレス指標の変化量に相関関係が認められ（ $r=0.544$, $p=0.016$ ）、2か月後には酸化ストレス指標と歯肉出血部位（ $r=0.436$, $p=0.042$ ）及びoxLDLの減少量（ $r=0.593$, $p=0.004$ ）に相関関係が認められた。

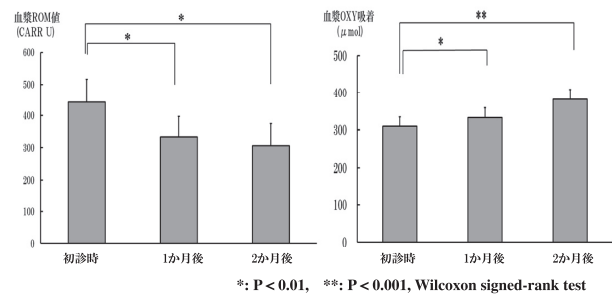


図2 歯周病患者における血漿ROMとOXY吸着の変化
歯周基本治療の結果、経時的に酸化ストレス度（ROM）は有意に減少し、抗酸化力（OXY吸着）は有意に上昇した。

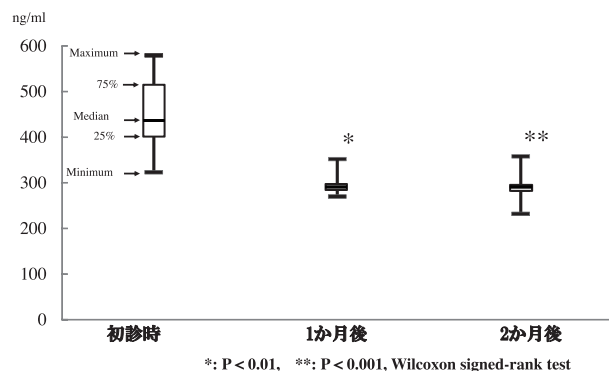


図3 歯周炎治療後の酸化LDLの変化
歯周基本治療1か月後において、統計学的に有意に減少したが、2か月後にはさらに減少していた。

介入研究の結論として、慢性歯周病患者においては歯周病健常者よりも歯周臨床指標のみならず、ROM, CRP, oxLDLと酸化ストレス指標の値が高かった。さらに、非外科的な歯周基本治療を行った結果、臨床指標の改善は勿論のこと、ROM, CRP, oxLDLと酸化ストレス指標の改善が認められた。歯周病患者において、歯周基本治療を行うことは血流中の酸化ストレスを改善するのに有用であり、これにより全身疾患の予防に有益である可能性があることが示唆された。

Ⅵ. 酸化ストレスと全身疾患

歯周病のリスクファクターとして最もよく知られている喫煙や糖尿病は、酸化ストレスもまた上昇させることが知られている^{31, 32)}。喫煙や糖尿病が歯周病を悪化させるメカニズムについて、未だ完全には分かっていないが、これらのファクターが口腔内細菌の病原性に対する歯肉の免疫反応を損なうことが分かっている^{33, 34)}。さらに、喫煙や糖尿病が原因で血流中の酸化ストレスが上昇することによって、歯周病の進行に寄与している可能性も考えられる。全身疾患を持たない患者だけでなく、今

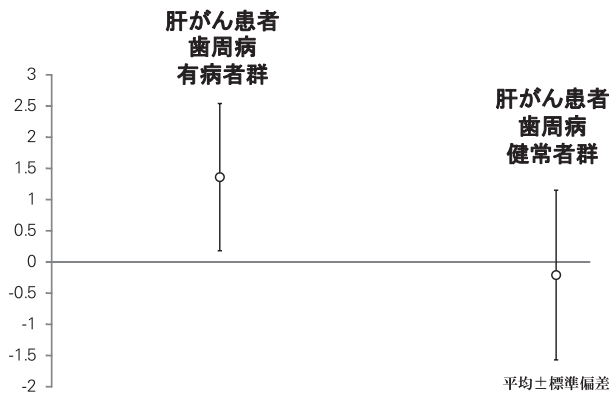


図4 肝がん患者における Oxidative Index 数字が大きいかほど酸化ストレス状態であることを示す。肝がん患者において、歯周病有病者の方が酸化ストレス状態が悪化していた。

後は喫煙者や糖尿病患者などの全身疾患有用者において、酸化ストレスの減少が歯周病の治癒や進行にどのような影響を及ぼすかの研究が必要であろう。

また近年、肝細胞ガン患者において、歯周病の有無とガンの進行度との関連についても報告した³⁵⁾。64名の肝細胞ガン患者を歯周病有病者群と健常者群に分けて分析したところ、Body Mass Index、喫煙、飲酒習慣、糖尿病、高血圧では有意な差は認められなかった。しかしながら、肝機能を表すビリルビン濃度や酸化ストレス指標の値は、歯周病有病者群の方が有意に高かった(図4)。さらに、肝細胞ガンの進行度の分類指標であるThe Japan Integrated Staging スコアにおいて統計学的な有意差が認められた。肝細胞ガン患者において、歯周病によって血流中の酸化ストレスが上昇した結果、肝組織に何らかの障害を与えている可能性が示唆された。

医学分野では、ランダム化比較試験を用いて様々な抗酸化物摂取による全身疾患(ガンや炎症等)への包括的な効果に対する研究が数多くなされてきている。しかしその一方で、歯学分野ではヒトにおける研究、特に歯周病患者に対して抗酸化物を摂取させることの効果を、ランダム化比較試験を用いて行った介入研究のエビデンスの蓄積がまだまだ不足している現状がある。これらの研究は、栄養学的なアプローチを含む抗酸化物質摂取が歯周病にも有効であることを効果的に示すであろうが、病原因子との関連についてのメカニズムの解明もまた必要であろう。過剰な活性酸素種の活性とそれに関連する障害の歯周病への関与を明らかにすることは、局所的や全身的な抗酸化物質の欠如による抗酸化、抗炎症作用の減少による歯周病や酸化ストレスに関連する全身疾患とも関連している。歯周病と全身疾患との関連を研究していくうえで、酸化ストレスを介した歯周病の宿主因子の解明をすることは有意義であり、今後さらなる発展が見込

まれるであろう。

参考文献

- 1) Halliwell B: Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet* 344, 721-724 (1994)
- 2) Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39, 44-84 (2007)
- 3) Kobayashi K: Tanpakusitu Kakusan kousou Rinji Zoukangou. Kyoritu, Tokyo, 1988, 2678-2683
- 4) Yamazaki I: Tanpakusitu Kakusan kousou Rinji Zoukangou. Kyoritu, Tokyo, 1988, 2934-2939
- 5) Redmond RW, Kochevar IE: Spatially resolved cellular responses to singlet oxygen. *Photochem Photobiol* 82, 1178-1186 (2006)
- 6) Davies MJ: Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun* 305, 761-770 (2003)
- 7) Page RC, Engel LD, Narayanan AS, Clagett JA: Chronic inflammatory gingival and periodontal disease. *JAMA* 11, 545-550 (1978)
- 8) Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF: Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 3, 57-71 (2005)
- 9) Page RC, Kornman K: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 14, 9-11 (1997)
- 10) Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E: Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 34, 558-565 (2007)
- 11) Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB: Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 34, 103-110 (2007)
- 12) Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC: Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 40, 378-384 (2005)
- 13) Sculley DV, Langley-Evans SC: Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 61, 137-143 (2002)
- 14) Lamont RJ, Jenkinson LRJ: Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 62, 1244-1263 (1998)
- 15) Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D,

- Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T: Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Lett* 580, 3601-3604 (2006)
- 16) Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska ME: Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit* 6, 875-881 (2000)
 - 17) Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T, Morita M: Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats. *Biomed Res* 32, 343-349 (2011)
 - 18) Yagi K: Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 45, 337-351 (1987)
 - 19) Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T: Chronic Administration of Lipopolysaccharide and Proteases Induces Periodontal Inflammation and Hepatic Steatosis in Rats. *J Periodontol* 78, 1999-2006 (2007)
 - 20) Irie K, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Yamamoto T: Effects of Ethanol Consumption on Periodontal Inflammation in Rats. *J Dent Res* 87, 456-460 (2008)
 - 21) Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T: Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res* 44, 434-442 (2009)
 - 22) Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Azuma T, Tamaki N, Sanbe T, Endo Y, Yamamoto T, Nishida T, Morita M: Effects of periodontitis on aortic insulin resistance in an obese rat model. *Lab Invest* 90, 348-359 (2010)
 - 23) Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E: Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 34, 558-565 (2007)
 - 24) Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Deg'er O, Karabulut E: Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 53, 716-722 (2008)
 - 25) Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR: Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett* 10, 255-264 (2005)
 - 26) Konopka T, Kro'ł K, Kopec' W, Gerber H: Total antioxidant status and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Watsz)* 55, 417-422 (2007)
 - 27) Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, Ekuni D, Yamanaka R, Takeuchi N, Yamamoto T: Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol* 79, 2136-2142 (2008)
 - 28) Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M: Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 80, 901-906 (2009)
 - 29) Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M: Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig* 15, 953-958 (2011)
 - 30) Vassalle C, Pratali L, Boni C, Mercuri A, Ndreu R: An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem* 41, 1162-1167 (2008)
 - 31) Graves DT, Kayal RA: Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci* 13, 1227-1239 (2008)
 - 32) Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF: Systemic effects of smoking. *Chest* 131, 1557-1566 (2007)
 - 33) Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA: Mechanisms of action of environmental factors - tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 32, 180-195 (2005)
 - 34) Perrino MA: Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship. *NY State Dent J* 73, 38-41 (2007)
 - 35) Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, Yasunaka T, Yamamoto K, Morita M: Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis. *J Clin Periodontol* 38, 1015-1020 (2011)